

## Modelado matemático de ingestas de alimento e infusión de insulina en un paciente con diabetes Tipo 1 en lazo cerrado

Manrique-Córdoba, J.<sup>a,\*</sup>, Romero-Ante, J.D.<sup>a</sup>, Vivas, A.<sup>a</sup>, Vicente, J.M.<sup>b</sup>, Sabater-Navarro, J.M.<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Electrónica, Instrumentación y Control, Facultad de Ingeniería Electrónica y Telecomunicaciones, Universidad del Cauca, Calle 5 No. 4-70 Popayán, Colombia

<sup>b</sup>Departamento de Ingeniería de Sistemas y Automática, Escuela Politécnica Superior de Elche, Universidad Miguel Hernández, Avda Universidad s/n, Elche, España

**To cite this article:** Manrique-Córdoba, J., Romero-Ante, J.D., Vivas, A., Vicente, J.M., Sabater-Navarro, J.M. 2020. Mathematical modeling of food intake and insulin infusion in a patient with type 1 diabetes in closed loop. *Revista Iberoamericana de Automática e Informática Industrial* 17, 156-168. <https://doi.org/10.4995/riai.2019.11161>

### Resumen

La diabetes tipo 1 es una afección en la cual el páncreas pierde su capacidad de producir suficiente insulina, incrementando significativamente la concentración de glucosa en la sangre. En el presente trabajo se presenta el diseño de un modelo matemático de las dinámicas glucosa-insulina de un paciente con diabetes tipo 1, el cual contempla el aporte a la concentración de glucosa en la sangre por parte de la ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas. El modelo incluye las dinámicas de absorción de 5 tipos de insulina, diferentes métodos de administración de la misma, y la variación de la sensibilidad a la insulina durante el día. Se integró el modelo a un algoritmo de regulación de insulina en lazo cerrado, con el fin de evaluar el desempeño del modelo y la eficacia de los tratamientos en lazo cerrado, en comparación con las terapias en lazo abierto. Los resultados muestran la respuesta del modelo ante distintas situaciones de un paciente real, y pruebas de funcionamiento del controlador.

*Palabras clave:* Diabetes tipo 1, modelo matemático dinámica glucosa – insulina, regulación de insulina en lazo cerrado.

### Mathematical modeling of food intake and insulin infusion in a patient with type 1 Diabetes in closed loop

#### Abstract

Diabetes mellitus type 1 is a condition in which the pancreas loses its ability to produce enough insulin, increasing the levels of blood glucose. This work presents the design of a mathematical model of the glucose - insulin dynamics of a type 1 diabetes patient, contemplating the contribution to the concentration of blood glucose by the intake of carbohydrates, fats and proteins. The model also includes the absorption dynamics of 5 insulin types, different administration methods of exogenous insulin, and the variation of insulin sensitivity during the day. The model was integrated into a closed-loop insulin regulation algorithm, in order to evaluate the performance of the model and the efficiency of closed-loop treatments, compared to open-loop therapies. The results show the response of the model to different situations of a real patient, and tests of the controller's performance.

*Keywords:* Type 1 diabetes, mathematical model dynamic glucose insulin, insulin regulation in closed loop.

### 1. Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de patologías que genera alteraciones en el organismo provocadas por un déficit en la producción y utilización de la insulina para la regulación de los niveles de glucosa en la sangre. De acuerdo con la Asociación Americana de Diabetes existen dos principales tipos de diagnóstico, la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2) la cual es una enfermedad en la que el cuerpo no hace uso apropiado

de la insulina, mientras que en Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) el páncreas pierde la capacidad de secretar insulina (American Diabetes Association, 2017). La DM ocasiona un deterioro en la calidad de vida de las personas, y es una de las principales causas de muerte del ser humano. De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes, hasta el año 2017 en el mundo vivían 425 millones de adultos con diabetes, y se estima que para el año 2045 esto aumentará a 629 millones (International Diabetes Federation, 2017).

La regulación de los niveles de glucosa en el plasma sanguíneo en pacientes con DM se realiza a través de rutinas de ejercicio y planes de alimentación saludables, aunque en algunos casos se hace necesario administrar insulina de forma exógena, como es el caso de la DM1. Se considera un nivel adecuado de glucosa, cuando este se encuentra entre 80 - 180 mg/dl (American Diabetes Association, 2017).

Los modelos matemáticos han sido usados para estimar las tasas de aparición y desaparición de la glucosa en la sangre, así como la dinámica glucosa-insulina en el organismo. Uno de los pioneros en este campo fue Bolie, quien en 1961 (Boile, 1961) propuso un modelo usando ecuaciones diferenciales ordinarias que con la ayuda de un computador análogo electrónico realizó correlaciones entre resultados teóricos y experimentales. En (Ackerman et al., 1964) se desarrolla una hipótesis de absorción intestinal, en la que se representa detalladamente un esquema aproximado de la dinámica de la glucosa en el sistema digestivo. En la década de 1970 modelos más simples y otros más complejos fueron desarrollados (Toffolo et al., 1980), (Clemens et al., 1977), (Segre et al., 1973). En esta misma década aparecen los modelos compartimentales, los cuales han sido una de las aproximaciones más habituales en los últimos años. La idea se basa en el concepto de “compartimento”, donde se representa un almacén “ideal” de sustancia, que permite el intercambio de masas con los compartimientos en su entorno. En (Segre et al., 1973) se expone un modelo compuesto por dos compartimientos, analizando los mecanismos corporales del control de insulina y glucosa, proponiendo un método para la investigación de los parámetros involucrados en el comportamiento de la glucosa en la sangre, tanto para individuos diabéticos, sanos y obesos, con fines de diagnóstico.

El verdadero inicio del modelado de las dinámicas glucosa - insulina se dio con el llamado modelo mínimo, publicado por el equipo de Bergman y Cobelli en 1980 (Toffolo et al., 1980), usado en trabajos de investigación fisiológica para estimar los efectos de la glucosa, la sensibilidad de la insulina y la velocidad de absorción de los carbohidratos. Con el tiempo los modelos fueron ampliados para así describir los eventos que ocurren diariamente a los pacientes. Un ejemplo de esto es el modelo presentado por Cobelli, Nucci y Del Prato (Cobelli et al., 1999), el modelo describió los eventos fisiológicos que ocurren posterior a la ingesta de comidas en un lapso de 24 horas.

Uno de los modelos que actualmente tiene mayor aceptación es el desarrollado en (Dalla Man et al., 2007b). Consta de una serie de ecuaciones diferenciales ordinarias que permiten describir el comportamiento de la dinámica glucosa - insulina en pacientes sanos y con DM2; este es un modelo de compartimientos en el que se divide el organismo en subsistemas que detallan la producción y utilización de glucosa e insulina por parte del hígado, los riñones y el páncreas. En el 2009, este modelo fue implementado en el simulador UVA/Padova (Dalla Man et al., 2014), el cual fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos como un sustituto de los ensayos

preclínicos de ciertos tratamientos con insulina, incluidos algoritmos de lazo cerrado.

Con respecto al modelado matemático de las dinámicas de infusión de insulina, los primeros acercamientos se dieron al final de la década de 1960. Binder (Binder, 1969) desarrolla un trabajo con el objetivo de encontrar un método efectivo para determinar la absorción de varias preparaciones farmacéuticas de insulina, y aplicar el método para examinar la absorción posterior a la infusión subcutánea e intramuscular de dosis terapéuticas de dichas insulinas. A partir de lo anterior empezó formalmente el estudio de las dinámicas de absorción de insulina. Nucci y Cobelli publican un recuento de los modelos de absorción subcutánea de insulina del siglo XX (Nucci and Cobelli, 2000).

De los modelos propuestos hasta el año 2000, se destaca el modelo presentado en (Berger and Rodbard, 1989), el cual fue ampliamente aceptado debido a su simplicidad, flexibilidad y capacidad de exponer la dinámica de diferentes tipos de insulina, en particular fue el único modelo hasta la fecha que describía las insulinas de acción prolongada (intermedia, lenta y ultra-lenta). Sin embargo al haber sido desarrollado en la década de 1980, no cuenta con la acción de la insulina monomérica, insulina activa que llega directamente al plasma sanguíneo, ampliamente usada en la terapia de pacientes insulino-dependientes. En (Dalla Man et al., 2007a) se implementa una variación del modelo propuesto en (Trajanoski et al., 1993), que describe los cambios en la concentración de insulina monomérica y no monomérica, representando la aparición de insulina en lazo abierto y en lazo cerrado; además se implementa un controlador tipo PID, teniendo en cuenta un valor objetivo de glucosa y la señal de lectura del sensor de glucemia.

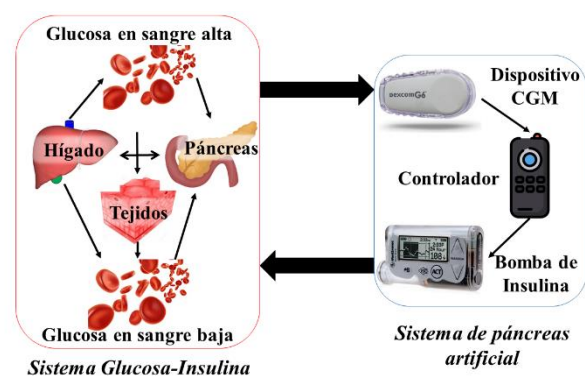


Figura 1: Representación gráfica del sistema glucosa-insulina con páncreas artificial.

Por otra parte los sistemas de páncreas artificial (APS), son dispositivos portátiles encargados de regular los niveles de glucosa en la sangre de los pacientes y mantenerlos en rangos normales, reduciendo la probabilidad de episodios de hipoglucemias e hiperglicemias. Estos sistemas están compuestos por un sensor continuo de glucosa, un algoritmo de control y una bomba de infusión subcutánea de insulina. El algoritmo de control determina la insulina requerida por el paciente de acuerdo a la lectura de los niveles de glucosa, y la dosificación de la insulina en la sangre que se realiza por medio

de una bomba de infusión de insulina (Haidar, 2016). La Figura 1 ilustra la representación gráfica de la dinámica glucosa - insulina integrada a un sistema de páncreas artificial.

En 1963 (Kadish, 1963) se desarrolló el primer APS, después de haber construido una bomba de infusión de insulina que estaba conectada a un analizador de glucosa. Sin embargo hasta ese momento no se habían construido sensores que determinaran el nivel de glucosa en la sangre, y el APS no fue adaptado en la práctica clínica.

En los últimos años, las investigaciones se han centrado alrededor de los dispositivos CGM, que son sistemas constituidos por un sensor de glucemia, un transmisor inalámbrico y un receptor que muestra las lecturas al usuario, generalmente una bomba de infusión continua de insulina. A partir de estas herramientas se ha iniciado el desarrollo de sistemas APS con algoritmos de control robustos para actuar durante lapsos de tiempo prolongados autónomamente. Las estrategias de control que han sido investigadas para los APS son el control proporcional integral derivado (Renard et al., 2010), (Steil et al., 2011), (Weinzimmer et al., 2012), control basado en modelo y predictivo de modelo (MPC) (Bruttomesso et al., 2010), (Clarke et al., 2009), (Breton et al., 2012), control por lógica difusa (Nimri et al., 2012), (Mauseth et al., 2013) y control adaptativo (Turksoy and Cinar, 2014).

A finales de 2016 la FDA aprobó el dispositivo 670G de Medtronic, convirtiéndose en el primer sistema híbrido en lazo cerrado, capaz de ajustar automáticamente la dosis de insulina de acuerdo a las medidas de glucosa leídas por el CGM; los pacientes únicamente necesitan ingresar la información de los carbohidratos consumidos, revisar las recomendaciones de cambio de dosis y calibrar periódicamente el sensor del CGM (Bergenstal et al., 2016). En (Beneyto et al., 2018) se propone una estrategia de control en lazo cerrado diseñado para evitar la hipoglucemia inducida por el ejercicio, de acuerdo al modelo presentado en (Dalla Man et al., 2014). La actividad física se implementa de acuerdo al modelo C presentado en (Dalla Man et al., 2009), en el cual se asume que la acción de la insulina se incrementa en proporción a la duración e intensidad del ejercicio. Los resultados han demostrado que se pueden predecir los niveles de glucosa y que se pueden evitar la mayoría de los eventos de hipoglucemia inducidos por alteraciones externas.

En la actualidad se han desarrollado métodos de apoyo para que los pacientes puedan fabricar sus propios páncreas artificiales. Ejemplo de esto es la comunidad OpenAPS (OpenAPS Community, 2015), esta es una plataforma de código abierto, en la cual desarrolladores colaborativos trabajan en el diseño y programación de tecnologías seguras y de bajo costo para la estructuración de un sistema de regulación de insulina en lazo cerrado.

En esta investigación se desarrolló un modelo matemático de un paciente con DM1, que contempla información relacionada con la ingesta completa de carbohidratos, grasas y proteínas, infusión de insulina por medio de Múltiples Dosis de Insulina (MDI) e Infusión Subcutánea Continua de Insulina

(ISCI), y que además tiene en cuenta la variación en la sensibilidad de la insulina por parte de los pacientes. Adicionalmente, el modelo presentado se implementó como una aplicación en MATLAB®, permitiendo su uso como una herramienta de apoyo educativo para pacientes y profesionales de la salud. En el futuro desarrollo de los APS, los modelos matemáticos permitirán experimentar y ajustar sobre sí mismos, estrategias de monitorización y control de los niveles de glucosa en tiempo real sin riesgo, antes de ser utilizados por pacientes.

## 2. Modelo matemático

En el presente trabajo se evalúa el comportamiento de un modelo matemático de un paciente con DM1 integrado a un sistema de regulación de insulina en lazo cerrado. El modelo presentado en este artículo es el desarrollado en (Manrique et al., 2018), el cual se realizó modificando algunos de los parámetros establecidos en (Dalla Man et al., 2007b) para pacientes sanos, puesto que este tipo de diabetes no provoca inicialmente efectos en la digestión de la glucosa. Además se caracteriza porque el páncreas pierde la capacidad de producción de insulina.

En la Figura 2 se ilustra en color negro el esquema general del modelo original desarrollado por Dalla Man et al. La propuesta realizada en esta investigación se ilustra mediante los recuadros de color rojo que indican los nuevos subsistemas incluidos en el modelo, y las modificaciones hechas sobre algunos de los subsistemas del modelo original.

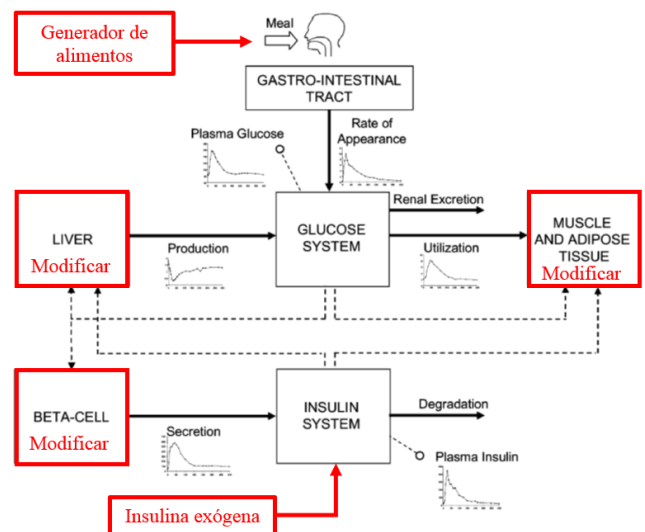


Figura 2: Diagrama de bloques del modelo matemático de (Dalla Man et al., 2007b), con los aportes realizados en esta investigación.

El modelo propuesto en esta investigación se desarrolló teniendo en cuenta las siguientes modificaciones realizadas sobre el modelo original (Dalla Man et al., 2007b):

- **Generador de alimentos:** Se incluyeron alimentos de digestión prolongada (grasas y proteínas).
- **Beta – Cell:** Se modificó este subsistema para realizar la adaptación del modelo de páncreas con DM1.

- **Insulina exógena:** Se incluyeron los dos tipos de terapia insulínica, por MDI e ISCI; con la posibilidad de bolos duales y cuadrados.
- **Pérdida de absorción de insulina:** Se simula la pérdida de absorción de insulina debida al uso de las bombas de infusión.
- **Músculos y tejidos:** Se modificó este subsistema para incluir el perfil de sensibilidad de los pacientes a lo largo del día.
- **Hígado:** Se modificó este subsistema para definir el valor inicial de concentración de glucosa en la sangre.

Los subsistemas correspondientes a la glucosa, la insulina y el tracto gastrointestinal se conservaron en su estado original definidos en (Dalla Man et al., 2007b).

La Figura 3 ilustra el diagrama de bloques del modelo, en él se representan los factores que afectan la dinámica glucosa - insulina en el cuerpo. El generador de alimentos representa el paso de los alimentos ingeridos de forma sólida y líquida, a través del estómago y el intestino, hasta llegar al torrente sanguíneo. El subsistema de infusión de insulina hace referencia a la insulina administrada de forma exógena, la cual es absorbida por el tejido subcutáneo y llega hasta la sangre para la regulación de los niveles de glucosa. El modelo es integrado a un lazo cerrado para la regulación automática de insulina, constituido por un controlador MPC que predice un valor futuro de concentración de glucosa, teniendo en cuenta la dosis de insulina administrada y el consumo total de carbohidratos.

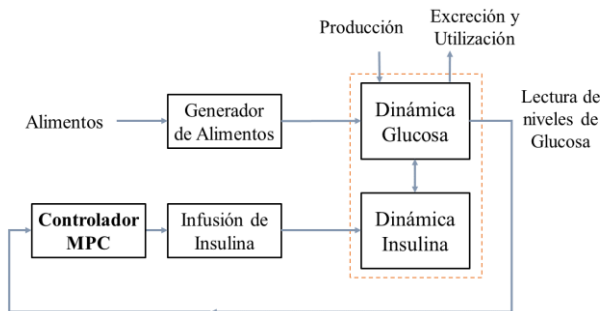


Figura 3: Diagrama en bloques del modelo matemático de un paciente con DM1.

### 2.1. Generador de alimentos

El modelo de absorción de alimentos propuesto en (Dalla Man et al., 2006) solo tiene en cuenta la ingesta de carbohidratos para la aparición de glucosa en la sangre; en esta investigación se propone tener en cuenta el aporte a la glucosa en la sangre por parte de las grasas y proteínas. La Sociedad Española de Diabetes (IRICOM, 2018) define a la Unidad Grasa- Proteína (UGP), como la cantidad de alimento que aportan 150 kilocalorías (kcal) de grasa y/o alimentos ricos en proteínas. A diferencia de los carbohidratos que son tomados en gramos o raciones, las UGP se miden en kcal. Un gramo de

grasa y uno de proteína corresponden a 9 y 4 kcal respectivamente. Para metabolizar 1 UGP se estima un periodo de 3 horas, después, por cada UGP adicional, se añade 1 hora adicional. Es decir, si para 1 UGP se contabilizan 3 horas, para 2 UGP, 4 horas; para 3 UGP, 5 horas; para más de 4 UGP, de 6 a 8 horas (Barrio et al., 2012), (Yoldi, 2018).

Cada ingesta de alimentos (N) se compone de carbohidratos (C) que representan una aparición rápida de glucosa en el estómago ( $MealC(t)$ ), y grasas-proteínas (UGP), para modelar la metabolización de estas se implementa una función lineal creciente en el tiempo ( $MealGP(t)$ ) de acuerdo a la duración de digestión ( $t_{dig}$ ) definida anteriormente. Esto se desarrolla de acuerdo a las ecuaciones (1) y (2) mostradas a continuación.

$$MealC(t) = \sum_{j=1}^N \begin{cases} 0 & t < M_j \\ C & t \geq M_j \end{cases} \quad (1)$$

$$MealGP(t) = \sum_{j=1}^N \begin{cases} 0 & t < M_j \\ \left(\frac{UGP}{t_{dig}}\right)(t - M_j) & M_j \leq t \leq t_{dig} + M_j \\ UGP \cdot 1000 & t > t_{dig} + M_j \end{cases} \quad (2)$$

Donde  $t$  representa el tiempo,  $M_j$  representa el tiempo de ingesta de cada alimento.

Con el fin de detallar el incremento en el nivel de glucosa debido a la ingesta de grasas y proteínas, se simuló (Figura 4) el consumo de 100 gramos de carbohidratos (línea roja) y una ingesta de igual proporción en carbohidratos con 8 gramos de grasas y 12 gramos de proteínas adicionales (línea azul). Con esto se muestra la importancia de considerar las grasas y proteínas para el ajuste de la terapia de insulina, la dieta alimenticia y los cuidados propios del paciente.

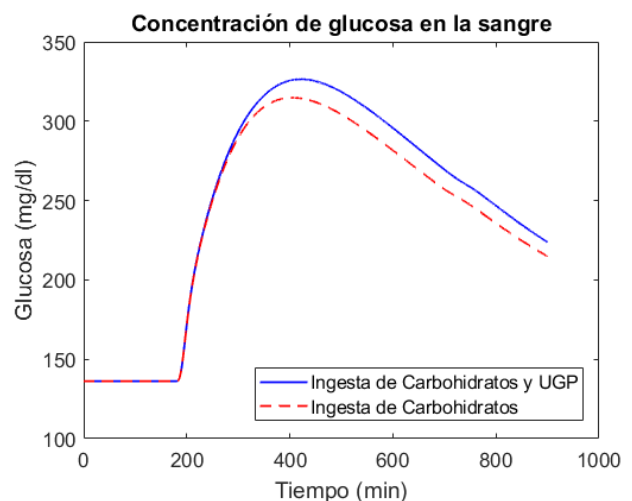


Figura 4: Comparación de ingesta única de carbohidratos e ingesta de carbohidratos, grasas y proteínas.



2.2. Dinámica glucosa-insulina

La dinámica de la concentración de glucosa e insulina en el organismo está descrita por subsistemas que modelan la producción y utilización de insulina en el cuerpo. Cada subsistema tiene una dinámica específica, que depende del comportamiento de variables internas y de variables de otros subsistemas. La ingesta de alimentos, la producción endógena de glucosa por parte del hígado y la utilización de la misma se relacionan directamente con la concentración de glucosa en la sangre, mientras que en la concentración de insulina, se compone de la cantidad de insulina en el hígado y en el plasma sanguíneo.

2.2.1. Adaptación del modelo para DM1

En el subsistema del páncreas se realiza la adaptación a un modelo con DM1, debido a que en este se lleva a cabo la secreción de insulina. En el funcionamiento del páncreas se establece la diferencia de un paciente sano, con DM1 o con DM2.

De acuerdo con (Breda et al., 2001), (Craig, 2010) la secreción de insulina ( $S(t)$ ) es directamente proporcional a la cantidad de insulina en la vena porta hepática ( $I_{po}(t)$ ), ecuación (3). La producción de insulina por parte del páncreas ( $Y(t)$ ) está relacionada con la cantidad de glucosa en el plasma sanguíneo ( $G(t)$ ) y la secreción de insulina en la vena porta hepática ( $S_{po}(t)$ ), como se indica en las ecuaciones (4) y (5).

$$S(t) = \gamma I_{po}(t) \tag{3}$$

$$Y(t) = \begin{cases} -\alpha \cdot (Y(t) - \beta \cdot (G(t) - h)) & \text{si } \beta \cdot (G(t) - h) \geq S_b \\ -\alpha \cdot (Y(t) + S_b) & \text{si } \beta \cdot (G(t) - h) < S_b \end{cases} \tag{4}$$

$$S_{po}(t) = \begin{cases} Y(t) + K \cdot G(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) > 0 \\ Y(t) + S_b & \text{si } \dot{G}(t) \leq 0 \end{cases} \tag{5}$$

Los parámetros  $\beta$  y  $K$  corresponden a la respuesta pancreática a la glucosa y al cambio de glucosa respectivamente, mientras que  $\alpha$  representa un parámetro de retraso. Con el fin de lograr una respuesta pancreática nula, se alteran los valores de  $\beta$  y  $K$ , siendo considerados como cero, con lo cual, tanto secreción basal, la insulina en plasma basal y la insulina en el hígado basal son iguales cero.

De esta manera, surge la necesidad de representar en el modelo la administración de insulina de forma externa o exógena, a través de inyecciones o infusiones continuas, utilizando una bomba de infusión subcutánea.

La Figura 5 ilustra la concentración de glucosa e insulina en cada tipo de paciente después de una ingesta de alimentos. La respuesta del paciente sano y con DM2 se simularon a partir del modelo presentado en (Dalla Man et al., 2007b), mientras que el paciente con DM1 se obtuvo a partir de las modificaciones mencionadas anteriormente en el subsistema del páncreas, que permitieron realizar la adaptación a este tipo de paciente con secreción nula de insulina. En la gráfica de la derecha se muestra la concentración de insulina en cada tipo de paciente, la cual es cero en el caso de DM1. Además, en la

gráfica de la izquierda se presenta la respuesta de la dinámica de la glucosa para cada tipo de paciente.

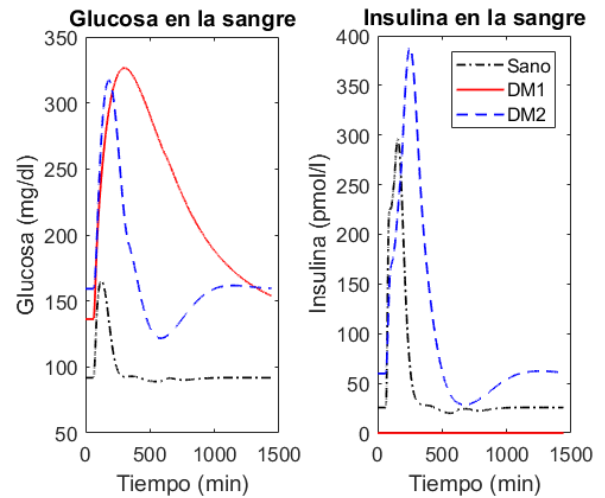


Figura 5: Respuesta del modelo ante cada tipo de paciente.

2.2.2. Ajuste del valor inicial de concentración de glucosa en la sangre

La concentración inicial de glucosa en la sangre o valor basal de glucosa ( $G_b$ ) es la concentración inicial de azúcar en la sangre de un paciente, esta depende de la glucosa en el plasma sanguíneo y del volumen de distribución de la misma. El valor inicial de glucosa permite establecer los cuidados de cada paciente a lo largo de un periodo de tiempo determinado. Los parámetros establecidos en el modelo matemático del paciente con DM1, fijan el valor inicial de glucosa en 136.2135 mg/dl; no obstante, la respuesta del organismo de cada paciente es diferente ante cualquier situación, por tanto el valor basal de glucosa varía en cada persona. Con esta adaptación en el modelo es posible considerar fenómenos como el “efecto del alba”, el cual consiste en el aumento de la glucemia en las últimas horas de la madrugada, o las hormonas como el glucagón, cortisol o la hormona del crecimiento, que tienen efectos opuestos a la insulina (Murillo et al., 2004). Por consiguiente, el ajuste del valor de la concentración inicial de glucosa permite analizar el comportamiento futuro de los niveles de glucosa, haciendo posible mejorar la dieta alimenticia y la terapia insulínica de cada paciente.

En el modelo matemático propuesto en esta investigación, el ajuste del valor basal de glucosa se realizó variando los parámetros correspondientes a la producción de glucosa y a la efectividad de producción de la misma por parte del hígado. Estos parámetros afectan directamente la producción endógena de glucosa, de manera que un aumento o disminución en estos, afecta directamente a la cantidad y la concentración de glucosa en el plasma sanguíneo. Teniendo en cuenta lo anterior, en el modelo se estableció un rango entre 80 mg/dl - 180 mg/dl para el valor basal de glucosa. Los parámetros mencionados se variaron aproximadamente el 20% de su valor establecido, para facilitar el ajuste del valor basal de glucosa.

La Figura 6 ilustra algunos posibles valores iniciales de glucosa para un paciente con DM1 y la respuesta de la dinámica de los niveles de glucosa a lo largo de un día, con tres

ingestas de alimento, partiendo desde el valor inicial definido por cada paciente en específico.

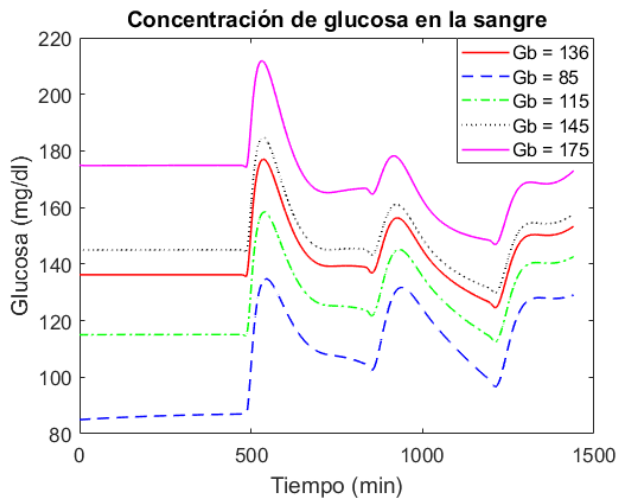


Figura 6: Variación del valor de glucosa basal.

De la misma forma como se identificaron estos parámetros para el ajuste del valor inicial de glucosa, es posible reconocer e incluir variaciones en el modelo, que permitan adaptarlo a los pacientes. Sin embargo, se debe tener en cuenta que cada persona cuenta con organismos y respuestas diferentes ante cada situación, dificultando concebir un modelo específico para cada paciente. No obstante, con análisis como el presentado en esta sección, es posible mejorar la adaptación del modelo matemático a situaciones reales.

### 2.2.3. Adaptación del modelo para la variación de sensibilidad a la insulina

En el presente modelo matemático propuesto se ha incluido la sensibilidad a la insulina, con el fin de dar un acercamiento a un comportamiento general de los pacientes, ya que esta influye directamente en la regulación del nivel de glucosa y se afecta especialmente por las actividades de cada persona.

La sensibilidad a la insulina es la cantidad de insulina que el cuerpo necesita para contrarrestar una cantidad determinada de glucosa. Los pacientes con buena sensibilidad son aquellos que necesitan pequeñas cantidades de insulina para secretar una cierta cantidad de glucosa. No obstante, la sensibilidad a la insulina se ve afectada a lo largo del día como resultado de las actividades diarias de cada persona, como el estrés, el ciclo menstrual en el caso de las mujeres, actividad física, entre otros.

La utilización de glucosa dependiente de la insulina, está relacionada con la cantidad de glucosa en los músculos y tejidos ( $G(t)$ ) y la cantidad de insulina que pasa por el líquido intersticial ( $X(t)$ ), teniendo en cuenta la ecuación de Michaelis-Menten (6), descrita en el modelo original, donde  $K_m$  y  $V_m$  dependen de la cantidad de insulina en el líquido intersticial. En el modelo matemático, la sensibilidad de la insulina se relacionó con el parámetro  $K_{m0}$  del subsistema de utilización de glucosa, ecuación (7), donde el consumo dependiente de la insulina ( $U_{id}(t)$ ) es inversamente

proporcional al valor de  $K_{m0}$ ; igualmente existe una proporcionalidad directa entre  $K_{m0}$  y el nivel de glucosa.

$$U_{id}(t) = \frac{V_m(X(t)) \cdot G_t(t)}{K_m(X(t)) + G_t(t)} \quad (6)$$

$$K_m(X(t)) = K_{m0} + K_{mx}X(t) \quad (7)$$

La implementación de la sensibilidad a la insulina en el modelo matemático se realiza a partir de la ecuación 8. Se definen los lapsos de tiempo ( $N_v$ ) que se consideren necesarios para indicar el comportamiento de la sensibilidad a la insulina a lo largo de las 24 horas del día ( $T$ ) y cómo esta afecta el control sobre el nivel de glucosa; para cada tiempo se define el valor de sensibilidad ( $I_{ns}$ ) y se varía el valor del parámetro  $K_{m0}$  con respecto a  $I_{ns}$ . Lo anterior se realiza de acuerdo a un porcentaje de variación, definido como  $P_{var}$ , y a los valores máximos y mínimos de sensibilidad. La siguiente ecuación modela el cambio de  $K_{m0}$ :

$$K_{m0}(t) = \min K + \text{var}(1) + \begin{cases} 0 & t < T_j \\ \left( \frac{\text{var}_{j+1} - \text{var}_j}{T_{j+1} - T_j} \right) (t - T_j) & T_j \leq t \leq T_{j+1} \\ \text{var}_{j+1} - \text{var}_j & t > T_{j+1} \end{cases} \quad (8)$$

Donde  $\text{var}$  es el valor de variación de la sensibilidad en cada instante de tiempo definido y  $\min K$  el valor mínimo de variación de  $K_{m0}$ .

### 2.3. Modelo para infusión de insulina subcutánea

En esta investigación se propone integrar las dos formas de administración de insulina, tanto por múltiples dosis (MDI) como por infusión continua (ISCI), y la manera en como es absorbida por el torrente sanguíneo. En el módulo de MDI se presenta la infusión por bolo normal, que generalmente se administra con el fin de cubrir una ingesta de alimentos, pretende imitar la secreción pancreática de insulina ante el consumo de alimentos. En el modelo de ISCI se implementan las tres formas de administración de insulina, que actualmente implementan las bombas de infusión continua a lo largo de un día, insulina basal, administrada entre comidas y durante la noche, necesaria para el organismo en reposo, bolo cuadrado, administrado a lo largo de un tiempo estipulado para cubrir alimentos de digestión prolongada, y bolo normal, definido anteriormente.

#### 2.3.1. Múltiples Dosis de Insulina (MDI)

En 1989 Berger y Rodbard (Berger and Rodbard, 1989) describen en su modelo la cinemática de diferentes tipos de insulinas (Rápida, Intermedia, Lenta y Ultralenta) basados en una ecuación logística de absorción de insulina, derivada de estudios anteriores (Nucci and Cobelli, 2000).

$$I_{abs}(t) = \sum_{j=1}^N z \cdot \frac{s \cdot t^s \cdot T_{50}^s \cdot D_j^n}{t [T_{50}^s + t^s]^2} \quad (9)$$

Donde  $I_{abs}$  es la tasa de absorción de insulina cutánea,  $N$  es el número de infusiones de insulina,  $D^n$  es la cantidad de Unidades de Insulina (UI) inyectadas en el tejido subcutáneo,  $t$  el tiempo de infusión,  $s$  el parámetro que define el patrón de absorción de insulina dependiendo del tipo,  $z$  es el parámetro que permite ajustar las unidades de  $I_{abs}$  en el modelo teniendo en cuenta el peso molecular de la insulina (5831.648 gr/mol) (National Center for Biotechnology Information, 2018), y  $T_{50}$  es el intervalo de tiempo para alcanzar una absorción del 50% de la insulina inyectada, descrito por:

$$T_{50}(D^n) = a \cdot D^n + 8 \quad (10)$$

Siendo  $a$  y  $b$  parámetros definidos por Berger y Rodbard para caracterizar la dependencia del intervalo de tiempo en el que la insulina se absorbe en un 50%.

### 2.3.2. Infusión Subcutánea Continua de Insulina (ISCI)

La administración de insulina de forma continua se implementó teniendo en cuenta el comportamiento de la insulina definida de acuerdo al modelo de absorción presentado en (Dalla Man et al., 2007a), y la insulina descrita se denominó de tipo “ultrarrápida”. En este la infusión de insulina ( $IIR(t)$ ), puede ser modelada como un sistema de dos compartimientos, que representan las cantidades subcutáneas de insulina monomérica ( $I_{sc2}(t)$ ), insulina biológicamente activa que llega directamente al plasma sanguíneo; y no monomérica ( $I_{sc1}(t)$ ), la cual se descompone en insulina monomérica y pasa al flujo sanguíneo. De acuerdo a lo anterior las ecuaciones (11)-(13), siendo  $R_i(t)$  la tasa de aparición de insulina en la sangre de forma continua.

$$\dot{I}_{sc1}(t) = -(k_d + k_{a1}) \cdot I_{sc1}(t) + IIR(t) \quad (11)$$

$$\dot{I}_{sc2}(t) = k_d \cdot I_{sc1}(t) - k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (12)$$

$$R_i(t) = k_{a1} \cdot I_{sc1}(t) + k_{a2} \cdot I_{sc2}(t) \quad (13)$$

Donde  $k_d$  es la tasa de descomposición de insulina inyectada,  $k_{a1}$  y  $k_{a2}$  son parámetros de transmisión de insulina. Las siguientes ecuaciones modelan los diferentes tipos de infusión de insulina, donde la infusión total ( $IIR(t)$ ), se define como la suma de las tasas de infusión por bolo normal ( $IIR_n(t)$ ), bolo cuadrado ( $IIR_c(t)$ ) y basal ( $IIR_b(t)$ ).

$$IIR(t) = z \cdot (IIR_n(t) + IIR_c(t) + IIR_b(t)) \quad (14)$$

$$IIR_n(t) = \sum_{j=1}^{Nin} D_j^n \cdot \delta(t - t_j^n) \quad (15)$$

$$IIR_c(t) = \sum_{j=1}^{Nic} \begin{cases} D_j^c & t_j^n \leq t < (t_j^n + L_j^c) \\ 0 & t_j^n > t \geq (t_j^n + L_j^c) \end{cases} \quad (16)$$

$$IIR_b(t) = \sum_{j=1}^{Nib-1} \begin{cases} D_j^b & t_j^b \leq t < t_{j+1}^b \\ 0 & t_j^n > t \geq t_{j+1}^b \end{cases} \quad (17)$$

Siendo  $N_{ib}$ ,  $N_{in}$ ,  $N_{ic}$  el número de infusiones de insulina basal, por bolo normal y bolo cuadrado respectivamente;  $D_j^n$ ,  $D_j^c$ ,  $D_j^b$  representan la dosis de las infusiones de insulina basal, bolo normal y bolo cuadrado,  $t$  el instante de tiempo en el que se realiza la infusión y  $L$  es la duración del bolo cuadrado.

### 2.3.3. Tasa de Absorción de Insulina ( $I_{exo}(t)$ )

En esta investigación, la tasa de absorción de insulina subcutánea en plasma  $I_{exo}(t)$ , se definió como la suma de las posibles administraciones de insulina subcutánea por MDI e ISCI en el tiempo.

$$I_{exo}(t) = I_{abs}(t) + K_{inf}(t) \cdot R_i(t) \quad (18)$$

Con  $I_{abs}(t)$  y  $R_i(t)$  como la tasa de aparición de insulina en plasma por MDI o ISCI respectivamente.

La bomba de infusión de insulina se conecta con el tejido subcutáneo a través de un fino tubo de plástico, el cual termina en una cánula que se localiza debajo de la piel. El cambio de catéter administrador de insulina debe hacerse cada dos o tres días, debido a que a medida que pasa el tiempo el catéter permanece colocado en el mismo sitio, provocando infecciones en la zona. Adicionalmente se puede presentar un desplazamiento de la cánula fuera del espacio subcutáneo, que conlleva a la filtración de insulina y a la formación de burbujas; provocando una disminución de la eficiencia en la absorción de la insulina (Colino, 2018), (Apablaza et al., 2017).

Ahora bien, se ha propuesto incluir en la ecuación 18 que modela la tasa de absorción de insulina, la variable  $K_{inf}(t)$  que hace referencia a la saturación de insulina en la zona de inserción del catéter, lo cual representa un porcentaje de pérdida de eficiencia ( $P_k$ ) en la absorción de insulina subcutánea por cada día de uso del catéter.

$$K_{inf}(t) = P_k \cdot t \quad (19)$$

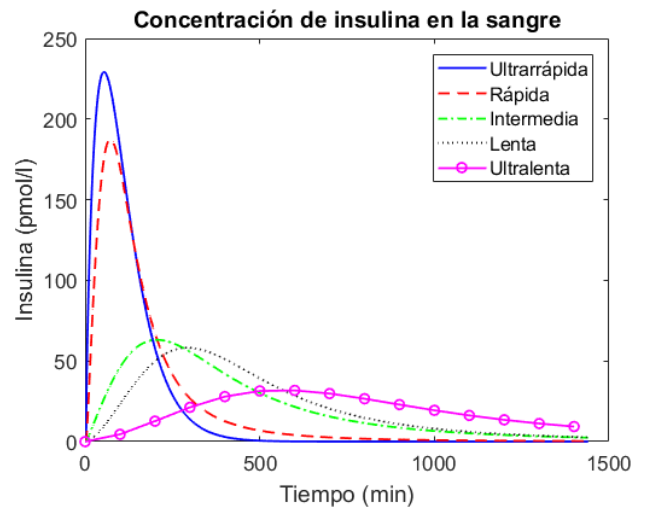


Figura 7: Comparación de la absorción de todos los tipos de insulina.

La Figura 7 permite apreciar la absorción de insulina exógena, de acuerdo a los tipos de insulina definidos en

(Berger and Rodbard, 1989), (Dalla Man et al., 2007a). Las insulinas ultrarrápida y rápida son de acción rápida, estas permiten controlar el incremento de los niveles de glucosa debidos a la ingesta de alimento, la infusión de estas se hace generalmente momentos antes de consumir alimentos. Los otros tres tipos de insulinas, se utilizan para mantener los niveles de glucosa en rangos adecuados en las noches de sueño y en lapsos de tiempo entre las comidas. Todos los tipos de insulina pueden ser utilizados por los pacientes en cualquiera de los dos tipos de terapia, MDI o ISCI.

2.4. Simulación del modelo matemático

En esta sección se presentan diferentes simulaciones, que hacen posible analizar la respuesta del sistema ante diferentes situaciones propias de un paciente real; para cada simulación se tomó como referencia a una persona de 90 Kg de peso.

2.4.1. Comparación MDI e ISCI

La simulación presentada en la Figura 8 da a conocer la respuesta del modelo matemático ante la ingesta de alimentos durante el día, de manera que se pueda comparar el desempeño de los diferentes tratamientos (MDI, ISCI) bajo las mismas condiciones. La Tabla 1 da a conocer los tres eventos fijos de simulación con las cantidades de carbohidratos, grasas y proteínas consumidos. Adicionalmente se definió una infusión de insulina basal para cada caso, correspondiente a 1.475 UI; para la terapia por MDI se administra una dosis de insulina de acción lenta, mientras que para ISCI se administra continuamente insulina de tipo ultrarrápida a lo largo de la simulación.

El resultado de esta experimentación evidencia las ventajas de la terapia insulínica por ISCI en la regulación de los niveles de glucosa en el plasma, frente al tratamiento convencional por MDI. Se aprecian mayores niveles de insulina a través de ISCI, lo cual se ve reflejado en el mejoramiento del control de los niveles de glucosa a través de este tipo de tratamiento.

Tabla 1: Eventos de simulación, comparativa de terapia insulínica.

Evento	1	2	3
Tiempo (minutos)	480	840	1200
Carbohidratos (gr)	66	100	80
Proteínas (gr)	19	12	38
Grasas (gr)	21	2	44
Tiempo de infusión de insulina (minutos)	465	2	1185
Dosis para la simulación de MDI (UI)	4	6	5
Dosis para la simulación de ISCI (UI)	4	6	5

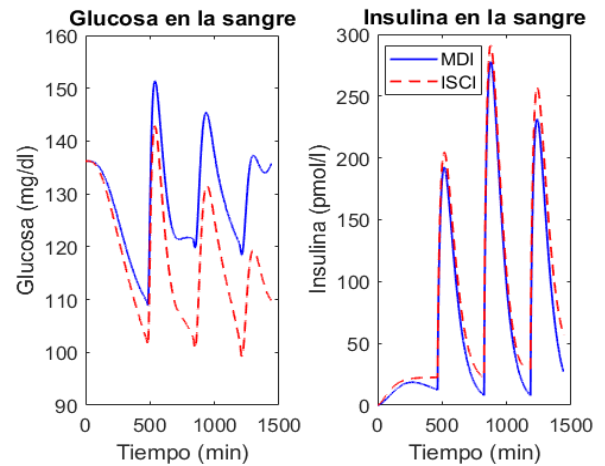


Figura 8: Comparación de la terapia insulínica por MDI e ISCI.

2.4.2. Comparación de infusión normal e infusión dual

La Figura 9 ilustra la comparación de administrar insulina al organismo por infusión normal e infusión dual, para controlar el nivel de glucosa en la sangre posterior a la ingesta de una comida, que además de carbohidratos, contiene grasas y proteínas. Cabe aclarar que la infusión dual suministra una cantidad de insulina como bolo normal y el restante por bolo cuadrado, utilizando una bomba de insulina. Para esta simulación se ha supuesto una ingesta de 85 gramos de carbohidratos, 38 gramos de grasas, 44 gramos de proteínas. Se programó un total de 6 UI a través de infusión normal, mientras que para la infusión dual se determinaron 4 UI por bolo normal y por bolo cuadrado 0.5 UI por 4 horas, para un total de 6 UI.

Este experimento muestra las ventajas de utilizar bolos duales para el control de comidas ricas en grasas y proteínas, debido a que este tipo de administración facilita la regulación del nivel de glucosa a través del tiempo que toma la metabolización del alimento. No obstante, aunque el resultado del control de glucemia mediante un bolo normal es eficiente, una ingesta mayor de grasas y proteínas puede ocasionar subidas en el nivel de glucosa en el tiempo, que en algunos casos hace necesario una infusión de insulina adicional.

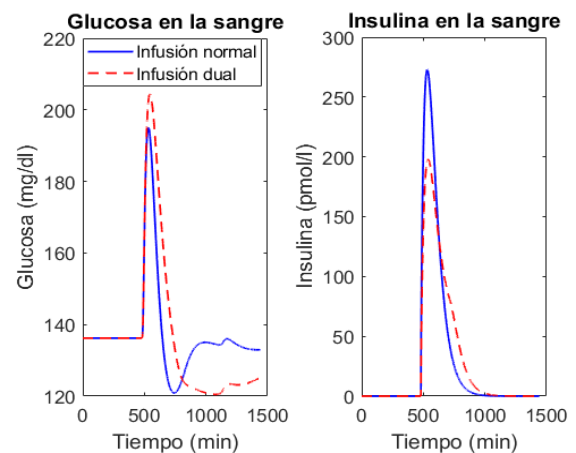


Figura 9: Comparación entre infusión de insulina por bolo normal y bolo dual.



2.4.3. Variación de sensibilidad a la insulina

Se simularon 3 ingestas de alimento compuestas por carbohidratos, grasas y proteínas a lo largo del día. Se propone contrastar los dos tipos de administración de insulina, a través de MDI e ISCI, variando la sensibilidad a la misma como consecuencia de las actividades propias del paciente, y se analiza cómo se afecta el nivel de glucosa de acuerdo a esta variación. Se establecieron los valores de sensibilidad de un paciente a determinadas horas del día, a partir de estos, se altera el parámetro  $K_{m0}$  en un porcentaje de variación del 20%.

En la Figura 10 se presenta el resultado de simulación de este experimento; las gráficas ilustran el control de los niveles de glucosa, producto de los dos tipos de terapia insulínica, permitiendo comparar el comportamiento de los niveles de azúcar en la sangre, cuando se varía la sensibilidad a la insulina y cuando esta permanece normal. Es posible evidenciar lapsos de tiempo en los cuales, como consecuencia de la variación de la sensibilidad, se hace necesario incrementar o disminuir la cantidad de insulina.

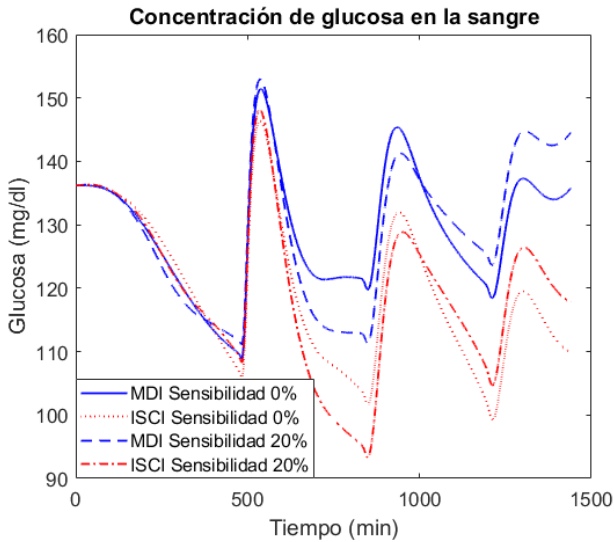


Figura 10: Contraste entre las terapias de infusión de insulina, a partir de la variación de sensibilidad a la misma.

2.4.4. Pérdida de absorción de insulina

Se desea mostrar cómo la pérdida de absorción de insulina ocasiona variaciones no deseadas en la concentración de la glucosa en la sangre. En la simulación se ajustaron las dosis de insulina basal y normal, para la controlar el nivel de azúcar en sangre. Se estableció un total de 15 comidas ricas en carbohidratos, grasas y proteínas, distribuidas a lo largo de las 72 horas de simulación.

El resultado, ilustrado en la Figura 11, muestra cómo esta variación altera la concentración de insulina en la sangre en el tiempo, ocasionando pérdidas significativas de insulina en la sangre después de 24 horas de la simulación, provocando incrementos en el nivel de glucosa. Esta simulación permite ilustrar al paciente una de las desventajas en la utilización de bombas de insulina, sin embargo esta puede ser contrarrestada ajustando la terapia insulínica.

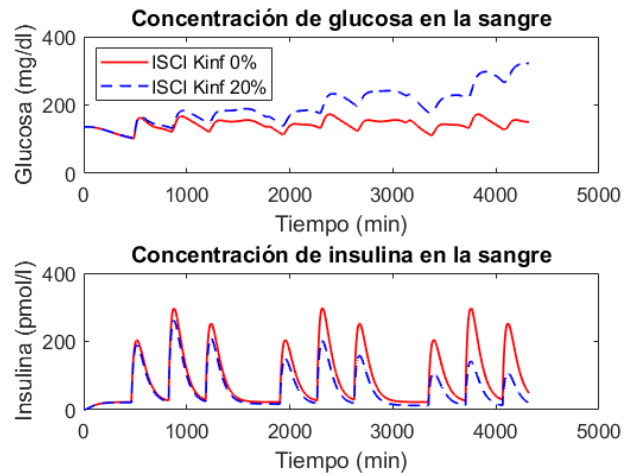


Figura 11: Pérdida de absorción de insulina.

3. Modelo matemático en lazo cerrado

A continuación, se presenta el controlador utilizado para la regulación automática de insulina, la integración de este con el modelo matemático y los experimentos que permiten evaluar el desempeño del modelo en lazo cerrado.

3.1. Controlador

El control utilizado es el desarrollado por el Sistema de Páncreas Artificial de Código Abierto, OpenAPS (OpenAPS Community, 2015). Esta es una herramienta diseñada para ajustar automáticamente la infusión de insulina basal, con el objetivo de mantener la glucosa en el plasma sanguíneo en un nivel adecuado, principalmente durante la noche y entre comidas. Hasta el momento OpenAPS no está diseñado para tomar acciones sobre la dosificación de bolos de insulina cuando hay ingestas de alimento.

El controlador implementado por OpenAPS sigue la misma lógica de un algoritmo de control predictivo por modelo (MPC) haciendo uso de las variables del proceso (Factor de Sensibilidad a la Insulina (ISF) y el valor de la Insulina activa en el cuerpo (IBO) para estimar los valores futuros de glucosa y con base en ello, optimizar las acciones de control. Las personas con diabetes ya tratan su enfermedad usando un MPC simplificado en su cabeza (OpenAPS Community, 2015). La estrategia de control sigue la misma lógica que adopta una persona con DM1 para dosificar la insulina, estimando el valor futuro de glucosa basado en el valor actual, las dosis de insulina administradas anteriormente, el consumo de carbohidratos y configuraciones personales. Ahora bien, para facilitar la integración del modelo matemático con el controlador de dosificación de insulina, se implementó en Matlab el núcleo de toma de decisiones desarrollado en la plataforma, permitiendo evaluar el desempeño del modelo matemático en lazo cerrado.

Inicialmente, el controlador estima un valor futuro de glucosa ( $eventualBG$ ), usando la lectura del valor actual de glucosa ( $BG$ ), el factor de sensibilidad a la insulina del paciente

(*ISF*) y el valor de la insulina activa en el cuerpo (*IOB*), de acuerdo a la ecuación (20).

$$EventualBG = BG - (ISF \cdot IOB) \quad (20)$$

OpenAPS sigue la misma lógica que usa una persona con DMI para tomar decisiones con respecto a la dosificación. Generalmente, esto significa tomar el valor eventual de glucosa en la sangre (*eventualBG*), restarle el valor ideal (*target*) y aplicarle el factor de sensibilidad a la insulina (*ISF*), para así determinar cuanta insulina es necesaria para corregir el valor de glucosa en sangre hasta llegar al valor ideal (*InsReq*), como se muestra en la siguiente ecuación:

$$InsReq = \frac{eventualBG - target}{ISF} \quad (21)$$

Los usuarios de OpenAPS definen el perfil de insulina basal a administrar a lo largo del día (*treatment*). Cada 30 minutos se incrementa o disminuye la cantidad de insulina definida en el perfil basal, teniendo en cuenta la predicción del valor de glucosa (*eventualBG*), obteniendo una nueva tasa basal (*rate*), así:

$$rate = treatment + (2 \cdot InsReq) \quad (22)$$

### 3.2. Experimentos y evaluación del modelo matemático en lazo cerrado

Para entender el funcionamiento del controlador implementado y evaluar su desempeño, se exponen los resultados obtenidos de diferentes simulaciones del modelo matemático propuesto en lazo cerrado, comprendido por un paciente de 90 kilogramos y variaciones de la sensibilidad a la insulina en el tiempo.

#### 3.2.1. 15 horas sin ingestas

Se realiza una simulación de 900 minutos (15 horas), en la cual el paciente no ingiere alimentos, adicionalmente, cuenta con variaciones en la sensibilidad a la insulina en un 20 % y un perfil basal de insulina constante de 0.2 UI/hora, 3UI en total. El valor inicial de la glucosa en la simulación es de 136.2 mg/dl, el valor objetivo de glucosa definido en el controlador es 105 mg/dl; al no contar con infusión de insulina por bolo, toda la acción de control de los niveles de glucosa es realizada por la insulina basal.

La Figura 12 ilustra el resultado de la simulación con las características definidas anteriormente, en el primer caso de ISCI en lazo abierto (línea azul), el valor de glucosa tiende a decaer en el tiempo a pesar de las variaciones, y no hay manera de mantener el nivel de glucosa en un rango específico al ser infusión continua. Por otra parte, en el caso de ISCI en lazo cerrado (línea roja) se administra insulina proporcionalmente al valor de glucosa, adicionalmente, se puede suspender la infusión de insulina cuando es necesario. El total de insulina utilizada en el tratamiento con el controlador es de 3.1069 UI. La gráfica da a conocer las ventajas del tratamiento con ISCI en lazo cerrado para lapsos de tiempo prolongados sin ingestas de alimentos.

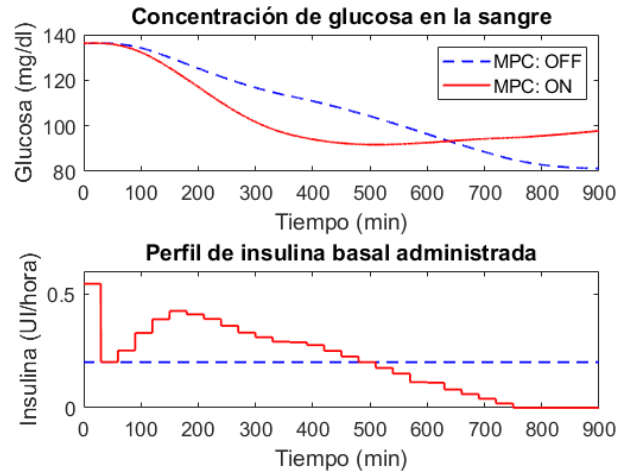


Figura 12: Concentración de glucosa en la sangre y perfil basal de insulina administrada, simulación 15 horas, sin ingestas.

#### 3.2.2. Ingesta pequeña no anunciada

Las ingestas de alimento no anunciadas son aquellas a las que no se les administra insulina después de ser ingeridas; para percibir la reacción del controlador ante ingestas pequeñas de este tipo, se realiza una simulación con condiciones similares al experimento anterior, a diferencia que el tiempo de simulación es de 1200 minutos (20 horas), en la cual a partir del minuto 420 se produce una ingesta de 14 gramos de carbohidratos.

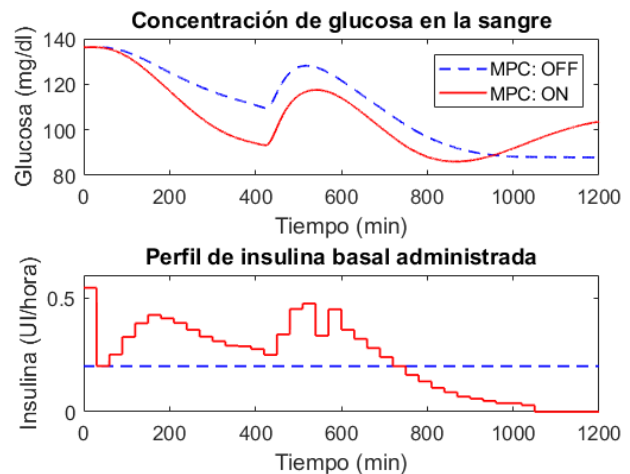


Figura 13: Concentración de glucosa en la sangre y perfil basal de insulina administrada, simulación ingesta pequeña no anunciada.

En la Figura 13 se aprecia la variación en el perfil de insulina basal (línea roja) cuando se presenta un aumento en la concentración de glucosa en la sangre. Este mismo experimento muestra la suspensión inteligente en la administración de insulina, realizada por el controlador cuando el nivel de glucosa decae, esto permite evitar la presencia de hipoglucemias no deseadas. La gráfica permite apreciar un control aceptable sobre el nivel de azúcar en la sangre. En total se utilizan 4.6272 UI, 0.6273 UI más que el perfil constante de 0.2 UI/hora.

3.2.3. Ingesta sin bolo de insulina

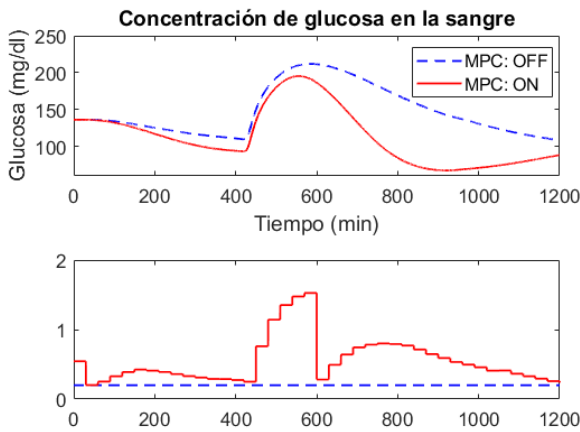


Figura 14: Concentración de glucosa en la sangre y perfil basal de insulina administrada, simulación ingesta sin bolo de insulina.

Se realiza una simulación con condiciones similares a las del experimento anterior en cuanto a tiempo y sensibilidad, sin embargo, la ingesta de alimentos es significativamente mayor que la anterior, 70 gramos de carbohidratos.

Como consecuencia a los niveles altos de glucosa en la sangre, la Figura 14 muestra que el controlador administra cantidades de insulina superiores a 1UI/hora durante más de 2 horas, ocasionando que el nivel de glucosa baje hasta 67 mg/dl, aumentando el riesgo de hipoglucemia.

3.2.4. Comparación de los diferentes tratamientos: MDI, ISCI en lazo abierto, ISCI integrado en lazo cerrado

El objetivo de la presente simulación es comparar la respuesta de la glucosa en el plasma sanguíneo en el tiempo, para cada uno de los tratamientos implementados (MDI, ISCI e ISCI-MPC), administrando la misma cantidad en insulina total.

Se realiza una simulación de 1440 minutos (24 horas), el paciente recibe 3 ingestas de alimento y la administración de insulina por bolo correspondiente a cada ingesta, especificado en la Tabla de eventos 2.

Tabla 2: Eventos de simulación, comparativa de los diferentes tratamientos.

Evento	1	2	3
Tiempo (minutos)	480	840	1200
Carbohidratos (gr)	45	70	60
Proteínas (gr)	0	30	20
Grasas (gr)	5	20	20
Tiempo de infusión de insulina (minutos)	470	830	1190
Dosis para la simulación de MDI (UI)	0.5	3.5	4
Dosis para la simulación de ISCI (UI)	1	3	2

La insulina basal definida para MDI son 5 UI de tipo lenta, que se administran al inicio de la simulación; para ISCI se administró el perfil basal definido en la Tabla 3, sumando 7 UI a lo largo del día, sumando un total de 13 UI en cada caso. El valor del objetivo de glucosa definido en el controlador se dividió en 2 tramos de tiempo, 105 mg/dl desde el inicio de la simulación y 95 mg/dl a partir del minuto 420 (7 horas).

Tabla 3: Perfil basal de insulina, tratamiento ISCI, simulación diferentes tratamientos.

Tiempo (minutos)	Dosis(UI/hr)
0	0.60
120	0.25
240	0.45
600	0.15
840	0.45
960	0.40
1080	0.60
1200	0.30

La insulina basal definida para MDI son 5 UI de tipo lenta, que se administran al inicio de la simulación; para ISCI se administró el perfil basal definido en la Tabla 3, sumando 7 UI a lo largo del día, sumando un total de 13 UI en cada caso. El valor del objetivo de glucosa definido en el controlador se dividió en 2 tramos de tiempo, 105 mg/dl desde el inicio de la simulación y 95 mg/dl a partir del minuto 420 (7 horas).

La Figura 15 ilustra la respuesta de la comparación de los tratamientos con las condiciones establecidas anteriormente. El tratamiento por MDI se ve afectado por las variaciones de sensibilidad a la insulina del paciente. Por otra parte, los tratamientos por ISCI responden de mejor manera a las variaciones de sensibilidad, manteniendo los niveles de glucosa en rangos aceptables, sin embargo se aprecia que al implementar el controlador la insulina basal cambia acorde a la dinámica de la glucosa, permitiendo que se mantenga en un rango cercano al valor objetivo. El total de insulina basal utilizada por el controlador es de 6.5489 UI, 12.5489 UI para basal y bolo, 3.47% menos insulina que los tratamientos convencionales.

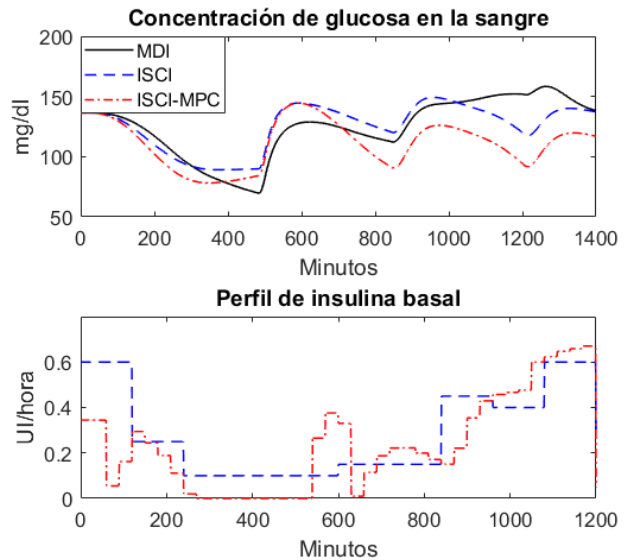


Figura 15: Concentración de glucosa en la sangre y perfil basal de insulina administrada, simulación comparación de los diferentes tratamientos.

3.2.5. Evaluación del controlador con diferentes tiempos de acción

Como se mencionó anteriormente, el controlador implementado toma decisiones cada 30 minutos. Se realiza una

simulación en la que se evalúa el rendimiento del controlador tomando decisiones en un lapso de tiempo mayor y uno menor, cada 45 minutos y 15 minutos respectivamente. Se fija el tiempo de simulación en 1200 minutos (20 horas) y se realiza una ingesta de 20 gramos de carbohidratos en el minuto 360. En la Figura 16 se visualiza la concentración de glucosa y el perfil basal para cada caso, la Tabla 4 resume los resultados de acuerdo a cada tiempo de reacción.

El resultado de la simulación se resume en la Tabla 4, la cual muestra que cuando se implementa el controlador con un cambio en la acción de control cada 45 minutos, se aprovecha la insulina de mejor manera reflejando un mejor control del nivel de glucosa, en comparación al controlador con acción de control cada 15 minutos. No obstante, 45 minutos puede considerarse un tiempo demasiado prolongado para la toma de decisiones. La respuesta para 30 minutos muestra un incremento en la cantidad de insulina utilizada y un control aceptable en los niveles de glucosa, el valor mínimo es significativamente menor que en los otros casos. Adicionalmente, la media y el valor máximo permanecen con valores superiores para el caso de 15 minutos como tiempo de reacción.

Tabla 4: Resultados para cada tiempo de reacción.

Tiempo de reacción	15	30	45
Media (mg/dl)	106.178	105.806	105.832
Máximo después de la ingesta (mg/dl)	124.626	124.178	123.700
Mínimo (mg/dl)	86.023	84.682	85.810
Basal total (UI)	3.970	3.980	3.961

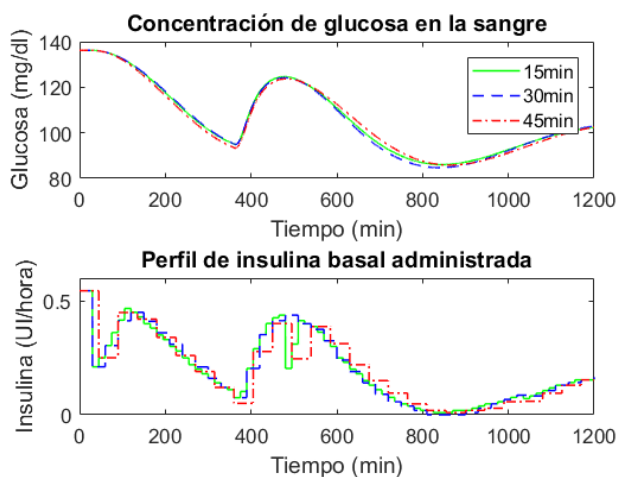


Figura 16: Concentración de glucosa y perfil basal de insulina, simulación diferentes tiempos de reacción.

#### 4. Conclusiones

En esta investigación se presenta un modelo matemático de un paciente con DM1, el cual implementa factores específicos que afectan las dinámicas de producción de glucosa, como la ingesta de grasas y proteínas, poco consideradas en la literatura, y el ajuste valor basal de glucosa en la sangre, además de introducir varios métodos de administración de

insulina de forma exógena, la variación de sensibilidad a la insulina.

El modelo facilita el estudio del comportamiento de las dinámicas glucosa-insulina frente a situaciones específicas, proporcionando información detallada que aporta al entendimiento y mejoramiento de los algoritmos de control a desarrollar, ampliando la posibilidad de realizar pruebas de control y evaluación sin riesgo. El presente modelo matemático permite comprender el efecto de los diferentes tipos de alimentos en la concentración de glucosa en sangre y contrarrestarlo haciendo uso adecuado de las diferentes formas de infusión de insulina. De igual forma, se puede estudiar la reacción del modelo ante la administración de insulina de forma exógena, teniendo en cuenta cada tipo de terapia, por MDI e ISCI; además de la simulación de pacientes que hacen uso de dispositivos de infusión continua, como bombas de insulina.

Si bien el controlador implementado no suministra una cantidad de insulina que contrarreste ingestas completas de alimentos, se logró mostrar que la utilización de este tipo de tecnologías mejora el perfil glucémico del paciente, entre comidas y en periodos prolongados sin ingestas.

Como todos los modelos, el presentado en esta investigación no está exento de limitaciones, ya que hasta el momento no se ha modelado el efecto que tienen algunas hormonas y actividades propias de los pacientes que influyen en la regulación del nivel de glucosa en la sangre. Como trabajos futuros se propone incluir en el modelo efectos de hormonas determinantes en la dinámica de la glucosa como el glucagón, el cortisol, la hormona del crecimiento y hormonas presentes en los ciclos menstruales en las mujeres. Del mismo modo, se debe caracterizar el efecto del ejercicio físico como alternativa para contrarrestar niveles elevados de glucosa en la sangre. Asimismo se plantea realizar un estudio que permita comparar la respuesta del modelo matemático con datos de pacientes reales en situaciones específicas.

#### Referencias

- Ackerman, E., Rosevear, J. W., McGuckin, W. F., 1964. A mathematical model of the glucose-tolerance test. *Physics in Medicine & Biology* 9 (2), 203.
- American Diabetes Association, 2017. [Online; accessed October 2018]. URL: <http://www.diabetes.org/>
- Apablaza, P., Soto, N., Codner, E., 2017. De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial. *Revista Médica de Chile* 145 (5), 630–640.
- Barrio, R., Andía, V., Vázquez, F., Salgado, Y., Valverde, M., Jansa, M., Flores, M., 2012. Guía de educación terapéutica, al inicio de tratamiento con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). *PardeDós*. URL: <https://diabetesmadrid.org/>
- Beneyto, A., Bertachi, A., Bondia, J., Vehi, J., 2018. A new blood glucose control scheme for unannounced exercise in type 1 diabetic subjects. *IEEE Transactions on Control Systems Technology*, 1–8.
- Bergental, R. M., Garg, S., Weinzimer, S. A., Buckingham, B. A., Bode, B. W., Tamborlane, W. V., Kaufman, F. R., 2016. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *Jama* 316 (13), 1407–1408.
- Berger, M., Rodbard, D., 1989. Computer simulation of plasma insulin and glucose dynamics after subcutaneous insulin injection. *Diabetes Care* 12 (10), 725–736.



- Binder, C., 1969. Absorption of injected insulin: A clinical-pharmacological study. *Acta Pharmacologica et Toxicologica* 27 (S2), 1–83.
- Bolie, V. W., 1961. Coefficients of normal blood glucose regulation. *Journal of Applied Physiology* 16 (5), 783–788.
- Breda, E., Cavaghan, M. K., Toffolo, G., Polonsky, K. S., Cobelli, C., 2001. Oral glucose tolerance test minimal model indexes of  $\beta$ -cell function and insulin sensitivity. *Diabetes* 50 (1), 150–158.
- Breton, M., Farret, A., Bruttomesso, D., Anderson, S., Magni, L., Patek, S., Dalla Man, C., Place, J., Demartini, S., Del Favero, S., 2012. Fully integrated artificial pancreas in type 1 diabetes: modular closed-loop glucose control maintains near normoglycemia. *Diabetes* 61, 2230–2237.
- Bruttomesso, D., Farret, A., Costa, S., Marescotti, M. C., Vettore, M., Avogaro, A., Tiengo, A., Dalla Man, C., Place, J., Facchinetti, A., 2009. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: preliminary studies in Padova and Montpellier. *Journal of Diabetes Science and Technology* 3, 1014–1021.
- Clarke, W. L., Anderson, S., Breton, M., Patek, S., Kashmer, L., Kovatchev, B., 2009. Closed-loop artificial pancreas using subcutaneous glucose sensing and insulin delivery and a model predictive control algorithm: the Virginia experience. *Journal of Diabetes Science and Technology* 3, 1031–1038.
- Clemens, A., Chang, P., Myers, R., 1977. The development of biostator, a glucose controlled insulin infusion system (GCIIIS). *Hormone and metabolic research* 7, 23–33.
- Cobelli, C., Nucci, G., Del Prato, S., 1999. A physiological simulation model of the glucose-insulin system. Vol. 2.
- Colino, E., 2018. Fundación para la Diabetes. [Online; October 2018]. URL: <http://www.fundaciondiabetes.org/>
- Craig, T. P., 2010. Dietary Carnitine Supplementation as a potential modulator of insulin sensitivity. Master's Thesis, University of Stirling. URL: <https://dspace.stir.ac.uk/>
- Dalla Man, C., Breton, M. D., Cobelli, C., 2009. Physical activity into the meal glucose-insulin model of type 1 diabetes: in silico studies 3, 56–67.
- Dalla Man, C., Camilleri, M., Cobelli, C., 2006. A system model of oral glucose absorption: validation on gold standard data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 53 (12), 2472–2478.
- Dalla Man, C., Micheletto, F., Lv, D., Breton, M., Kovatchev, B., Cobelli, C., 2014. The uva/padova type 1 diabetes simulator: new features. *Journal of Diabetes Science and Technology* 8 (1), 26–34.
- Dalla Man, C., Raimondo, D. M., Rizza, R. A., Cobelli, C., 2007a. GIM, simulation software of meal glucose insulin model. *Journal of Diabetes Science and Technology* 1, 323–330.
- Dalla Man, C., Rizza, R. A., Cobelli, C., 2007b. Meal simulation model of the glucose-insulin system. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 54 (10), 1740–1749.
- Haidar, A., 2016. The artificial pancreas: How closed-loop control is revolutionizing diabetes. *IEEE Control Systems* 36 (5), 28–47.
- International Diabetes Federation, 2017. IDF diabetes atlas, 8th Edition. URL: <http://www.diabetesatlas.org/>
- IRICOM, 2018. Sociedad Española de Diabetes. [Online; October 2018]. URL: <http://www.sediabetes.org/>
- Kadish, A. H., 1963. Automation control of blood sugar a servomechanism for glucose monitoring and control. *ASAIO Journal* 9 (1), 363–367.
- Manrique, J., Romero, J. D., Sabater, J. M., Vivas, O. A., Vicente, J. M., 2018. Simulador de paciente T1D en tiempo real. *Actas de las XXXIX Jornadas de Automática, Badajoz*, 64–71.
- Mauseth, R., Hirsch, I. B., Bollyky, J., Kircher, R., Matheson, D., Sanda, S., Greenbaum, C., 2013. Use of a “fuzzy logic” controller in a closed-loop artificial pancreas. *Diabetes Technology & Therapeutics* 15 (8), 628–633.
- Murillo, M. D., Fernández, F., Tuneu, L., 2004. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre diabetes. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (GIAF). URL: <http://www.ugr.es/>
- National Center for Biotechnology Information, 2018. Insulin aspart. PubChem Compound Database, [Online; October 2018]. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16132418>
- Nimri, R., Atlas, E., Ajzensztejn, M., Miller, S., Oron, T., Phillip, M., 2012. Feasibility study of automated overnight closed-loop glucose control under md-logic artificial pancreas in patients with type 1 diabetes: the dream project. *Diabetes Technology & Therapeutics* 14 (8), 728–735.
- Nucci, G., Cobelli, C., 2000. Models of subcutaneous insulin kinetics. A critical review. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 62 (3), 249–257.
- OpenAPS Community, 2015. Openaps. OpenAPS.org, [Online; October 2018]. URL: <https://openaps.org/>
- Renard, E., Place, J., Cantwell, M., Chevassus, H., Palerm, C. C., 2010. Closed-loop insulin delivery using a subcutaneous glucose sensor and intraperitoneal insulin delivery: feasibility study testing a new model for the artificial pancreas. *Diabetes Care* 33 (1), 121–127.
- Segre, G., Turco, G., Vercellone, G., 1973. Modeling blood glucose and insulin kinetics in normal, diabetic and obese subjects. *Diabetes* 22 (2), 94–103.
- Steil, G. M., Palerm, C. C., Kurtz, N., Voskanyan, G., Roy, A., Paz, S., Kandeel, F. R., 2011. The effect of insulin feedback on closed loop glucose control. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96 (5), 1402–1408.
- Toffolo, G., Bergman, R. N., Finegood, D. T., Bowden, C. R., Cobelli, C., 1980. Quantitative estimation of beta cell sensitivity to glucose in the intact organism: a minimal model of insulin kinetics in the dog. *Diabetes* 29 (12), 979–990.
- Trajanoski, Z., Wach, P., Kotanko, P., Ott, A., Skraba, F., 1993. Pharmacokinetic model for the absorption of subcutaneously injected soluble insulin and monomeric insulin-analogues. *Biomedizinische Technik Biomedical Engineering* 38 (9), 224–231.
- Turksoy, K., Cinar, A., 2014. Adaptive control of artificial pancreas systems—a review. *Journal of Healthcare Engineering* 5 (1), 1–22.
- Weinzimer, S. A., Sherr, J. L., Cengiz, E., Kim, G., Ruiz, J. L., Carria, L., Voskanyan, G., Roy, A., Tamborlane, W. V., 2012. Effect of pramlintide on prandial glycemic excursions during closed-loop control in adolescents and young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. URL: <http://care.diabetesjournals.org> DOI: 10.2337/dc12-0330
- Yoldi, C., Mayo 2018. Las grasas y las proteínas también cuentan. *Guía Diabetes tipo 1*, [Online; October 2018]. URL: <https://www.diabetes-cidi.org/>